

Année 1969

THÈSE

4^{N°}39

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Yves LENORMAND

né le 1er Août 1942 à St-MALO - 35 -

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION

A L'ETUDE DE DEUX PROBLEMES DISCUTES
DANS LES HEPATITES VIRALES CHRONIQUES

(indications de la corticothérapie ;
utilité respective de la Transaminasémie,
et du diagramme corrélatif de la B S P,
dans leur surveillance évolutive).

Président : M. Charles DEBRAY, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Année 1969

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Yves LENORMAND

né le 1er Août 1942 à St-MALO - 35 -

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le



CONTRIBUTION

A L'ETUDE DE DEUX PROBLEMES DISCUTES
DANS LES HEPATITES VIRALES CHRONIQUES

(indications de la corticothérapie ;
utilité respective de la Transaminasémie,
et du diagramme corrélatif de la B S P,
dans leur surveillance évolutive).

Président : M. Charles DEBRAY, Professeur

DOCTRYNAT VA MEDICINE



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET
 1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON
 2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques.	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel).	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale.	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	GOIJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie.	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie.	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)

	MM.
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LÆPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)

	MM.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)	
à titre personnel	BASTIN (R.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)	
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
à titre personnel	LHERMITTE (F.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)	
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)	
— — —	BOUSSER (J.)	
— — —	DREYFUS (B.)	
Cliniques médicales	Bicêtre.	DEPARIS (M.)
	Broussais.	MILLIEZ (P.)
	Cochin.	PÉQUIGNOT (H.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Pitié.	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine.	BOUDIN (G.)
	—	CONTE (M.)
—	KOURILSKY (R.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)	
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)	
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)	
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)	
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)	
à titre personnel	GIBERTON (A.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu).	DEROT (M.)	
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)	
à titre personnel	RICHET (G.)	
— —	CROSNIER (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).	MOZZICONACCI (P.)	
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades).	MARIE (J.)	
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)	
à titre personnel	LESOBRE (R.)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)	

	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice.	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDoux-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2^o CHIRURGIE

Anesthésiologie.	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)	
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)	
à titre personnel	BRÉHANT (J.)	
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies Infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie.	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie.	TARDIEU (G.)
Bactériologie.	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale.	{ CARTIER (P.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.)
	{ GONNARD (P.)		{ GREMY (F.)
	{ NORDMANN (J.)		{ PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	{ DURAND (J.)
Hématologie	{ BESSIS (M.)		{ GIRARD (Fr.)
	{ BILSKI-PASQUIER (G.)		{ HUGELIN (A.)
Hygiène.	{ BLANCHER (G.)	Stomatologie.	CHAPUT (M ^{me} A.)
	{ CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	{ CECCAL P.)		
	{ HADENGUE (A.)		
	{ FOURNIER (E.)		

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif.	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque.	} M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine.	
Conservateurs.	{ Mme FORGET (F.), Miles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), Miles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma femme,

dont l'aide me fut précieuse.

A mes parents et grands -parents,

en témoignage de gratitude pour l'aide
reçue au cours de mes études.

A Monsieur le Professeur Charles DEBRAY,
qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Avec notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Guy ALBOT
qui nous a inspiré cette thèse et
guidé dans sa réalisation.

A Monsieur Le Docteur BOISSON,
dont l'aide et les conseils m'ont permis
la réalisation de ce travail.

A mes maîtres d'Externat,

Monsieur le Professeur F. POILLEUX.
Monsieur le Docteur MIALARET.
Monsieur le Professeur DELARUE.
Monsieur le Professeur Guy ALBOT.
Monsieur le Professeur CORNET.
Monsieur le Professeur Ag. BOURDON.
Monsieur le Professeur Charles DEBRAY.

PLAN GENERAL

1° Introduction.

2° Définition et limite du cadre de l'hépatite chronique virale.

A) Essai de définition.

B) Cette définition élimine :

- 1- Le syndrome dyspeptique bénin post-hépatitique.
- 2- L'épisode cholestatique tardif.
- 3- L'Hépatite prolongée à forme cholestatique.
- 4- L'ictère catarrhal prolongé.
- 5- L'Hépatite à rechutes.

C) Elle inclut diverses formes cliniques :

- 1- formes ictériques à prolongation biologique.
- 2- formes anictériques.
- 3- formes évolutives.

D) Le syndrome biologique de l'Hépatite chronique.

E) Rappel Anatomo-pathologique.

F) Hypothèses étio-pathogéniques :

- 1- facteurs étiologiques.
- 2- facteurs pathogéniques.

3° Etude de deux observations rentrant dans ce cadre

4° Discussion :

A) Valeur de la Corticothérapie :

- 1- Discussion de sa valeur à titre de prévention de l'Hépatite chronique.
- 2- Valeur à titre curatif dans l'hépatite chronique constituée.
- 3- Observations personnelles.

B) Problème de la surveillance biologique :

- 1- Signification de la transaminasémie,

- a) en tant qu'examen de dépistage de l'évolution chronique;
 - b) au cours de l'évolution de l'hépatite chronique.
- 2- L'épreuve d'épuration de la B. S. P. :
- technique utilisée,
 - résultats obtenus,
- 3- Autres examens biologiques :
- électrophorèse des protéides,
 - tests de floculation.

5° Conclusions

° ° °

INTRODUCTION

La prolongation dans des délais anormaux de l'hépatite virale et de son passage à la chronicité a posé et pose encore de multiples problèmes.

On se heurte en premier lieu à un problème de définition exacte de l'affection, de son cadre nosologique, et de diagnostic différentiel rendu difficile:

- par la multiplicité des états frontières,
- par la pluralité de termes qui semblent parfois définir des états pathologiques très voisins les uns des autres,

En fait, plus que sur des signes cliniques, notamment la persistance ou non de l'ictère, la définition s'appuiera sur la biologie, et, dans la mesure du possible, l'étude anatomo-pathologique.

Nous avons étudié deux observations de malades suivis durant plusieurs années au centre de gastro-entérologie de l'Hôtel-Dieu, et qui rentrent dans ce cadre.

Ces observations nous ont amené à soulever plus particulièrement deux problèmes encore mal élucidés :

- d'une part celui de l'opportunité de la corticothérapie.
On l'envisagera :
Sous l'aspect de prévention de l'évolution vers la chronicité et sous l'aspect curatif de l'hépatite chronique constituée.
- d'autre part, celui de la surveillance biologique de ces hépatites chroniques :
Sur ce point, le dosage des transaminases sériques nous a paru sans doute satisfaisant comme examen de dépistage des poussées de nécrose mais insuffisant pour attester de la guérison après cessation de la corticothérapie.

Sans nier la valeur des transaminases, l'étude du diagramme corrélatif d'épuration de la Brom-Sulfone-Phtaléine, nous est apparu être la plus utile.

° ° °

DEFINITION ET LIMITE DU CADRE DE L'HEPATITE CHRONIQUE

A) L'étude de l'hépatite chronique virale se heurte tout d'abord à deux difficultés :

- I - La nécessité de disposer de larges séries de malades suffisamment longtemps suivis.
- II- La nécessité de disposer de contrôles anatomiques répétés, souvent mal acceptés par le malade, surtout si la symptomatologie clinique est minime.

Si l'on ajoute à ces deux points, la variabilité des critères de terminologie et de définition rencontrés dans la littérature, on voit la difficulté qu'il y a à circonscrire cet état avec précision, et à en étudier la biologie, l'évolution, la thérapeutique en évitant soigneusement de mettre dans le même groupe d'étude des processus différents par la pathogénie et la gravité. Nous essaierons cependant d'en dégager les principaux traits :

Nous entendons par hépatite virale chronique, une hépatite ne guérissant pas dans les délais habituels, que l'épisode aigu ait été apparent ou méconnu, avec :

- sur le plan clinique, persistance au minimum d'une atteinte de l'état général,
- sur le plan biologique, persistance d'anomalies portant principalement sur l'épuration de la BSP et le syndrome d'hépatite mésoenchymateuse,
- et surtout persistance de lésions histologiques, actives plusieurs mois après l'épisode aigu initial.

B) Cette définition exclut un certain nombre d'états pathologiques voisins, s'inscrivant comme certains cas d'hépatite virale chroniques, mais pas tous, dans le prolongement d'une hépatite aiguë :

I - Dans cette optique, nous éliminerons en premier lieu, le syndrome dyspeptique bénin post-hépatitique :

Après complète guérison d'une forme bénigne habituelle, il est assez fréquent de constater pendant plusieurs semaines ou mois, des signes fonctionnels, à type de :

- nausées, inappétence,
- intolérance aux graisses,
- migraines.

Il se caractérise par l'aspect normal des tests biologiques (transaminases notamment) et de l'image histologique. On rapprochera de ce tableau, la persistance d'une hyperbilirubinémie isolée. Au fond, ce sont là des séquelles digestives que nous serions tentés, comme l'avaient déjà fait M. CHIRAY, G. ALBOT et A. BOSQUET autrefois (1934), d'attribuer à l'atteinte du grêle, du duodénum et du pancréas, contemporaine de l'hépatite virale aiguë.

II - La distinction sera également assez aisée avec un épisode cholestatique survenant assez tardivement au décours d'une hépatite virale : il peut être marqué par une recrudescence de l'ictère, sans aggravation du syndrome de cytolyse, au moins dans les formes importantes.

Il s'accompagne toujours d'un syndrome cholestatique marqué, avec augmentation du taux du cholestérol et des phosphatases alcalines, et toujours évolution de la BSP, vers l'horizontalisation de P2, avec parfois même une pente P2 de type cholestatique (inférieure à 0,0003).

III- L'hépatite virale prolongée à forme cholestatique, est assez différente.

Plus qu'avec l'hépatite chronique, c'est avec les ictères de type retentionnel, qu'elle est susceptible de poser des problèmes diagnostiques difficiles.

Toutefois, il s'agit, là aussi, d'une évolution qui peut s'étaler sur des mois. L'aspect clinique (ictère d'aspect rétentionnel) et, biologique (augmentation des phosphatases alcalines,

horizontalité de pente P2 d'épuration de la BSP), permet d'écarter ces formes du cadre de l'hépatite chronique.

IV- L'ictère catarrhal prolongé ou hépatite prolongée simple, est caractérisé par une prolongation au-delà des délais habituels de l'ictère (- 8 semaines-). Ce cadre d'ictère catarrhal prolongé contient lui-même des faits disparates :

- tantôt, il s'agit de la prolongation de l'infestation virale, dont témoigne le syndrome d'hépatite parenchymateuse (traversées, pente P1 de la BSP) et quelquefois aussi le syndrome de cytolyse,
- tantôt, c'est l'apparition tardive d'un épisode cholestatique, comme décrit plus haut (cause fréquente) avec ses

signes biologiques,

- le plus souvent, la cause de cette prolongation est seulement un étalement de la période critique de guérison, sur des jours et des semaines, et dont les éléments cliniques (crise urinaire, disparition de l'ictère), et biologiques (diurèse, disparition de la galactosurie, normalisation de l'hippuricurie et de la BSP) se déclenchent en ordre dispersé ; phénomène décrit autrefois par Guy ALBOT, M. CHIRAY et A. BOSQUET.

Le caractère commun de tous ces ictères catarrhaux prolongés, est l'absence de rechute de cytolyse et histologiquement l'absence d'évolution sclérogène.

L'évolution se fait vers une guérison plus tardive que d'ordinaire, avec étalement des éléments de la crise, sur plusieurs jours ou semaines.

V - L'hépatite à rechutes : ici c'est quelques semaines ou mois, après la guérison de l'ictère que réapparaît une nouvelle poussée ictérique, accompagnée des signes cliniques habituels de l'hépatite, et d'une nouvelle poussée de cytolyse, parfois d'ailleurs isolée.

L'histologie ne montre pas de signes de sclérose, et le foie retrouve un aspect normal entre les poussées. Ces récidives, lorsqu'elles sont répétées, constituent certainement une modalité de passage vers l'hépatite chronique.

Dans l'ensemble, ces problèmes de diagnostic différentiel, pourront se résumer ainsi :

- en cas d'ictère de longue durée, ou ictère catarrhal prolongé de DIEULAFOY, c'est une hépatite prolongée simple,
ou une hépatite prolongée cholestatique, qu'on éliminera,
l'une ou l'autre guériront presque sûrement sans laisser de séquelles.
- des poussées ictériques intermittentes poseront des problèmes avec une hépatite à rechute à moins que les poussées ictériques ne soient elles-mêmes des épisodes, au cours de l'évolution plus torpide, d'une hépatite virale chronique, mal étudiée du point de vue biologique, c'est même là un des objets les plus importants de l'étude actuelle.
- enfin, un subictère persistant peut-être le témoin d'une

simple hyperbilirubinémie non conjuguée post-hépatitique, sans caractère de gravité.

C) L'hépatite virale chronique est en effet susceptible de se présenter sous diverses formes cliniques :

I - Le plus souvent, c'est au décours d'une forme typique d'hépatite virale aiguë connue et suivie qu'on note la persistance dans des délais anormaux de l'ictère. Il semble que le virus B, d'inoculation, soit plus souvent en cause.

Un ictère anormalement intense à la phase aiguë de la maladie, une atteinte de l'état général plus marquée encore qu'à l'ordinaire, ont été notés par plusieurs auteurs.

Quel délai fixer en ce qui concerne le passage à la chronicité d'une hépatite virale ? une définition formelle ne peut être qu'arbitraire, et le diagnostic peut rester quelque temps difficile.

- Pour BARKER ce délai est de 4 mois,
- Pour NEEFE de 18 mois,
- CACHIN admet un délai moyen de 6 mois.

L'ictère peut poursuivre son évolution d'un seul tenant, ou au contraire évoluer par poussées régressives,

- soit en totalité,
 - soit partiellement,
- régressions suivies de rechutes.

Ces régressions se produisent fréquemment sous l'effet de la corticothérapie, comme on le verra plus loin.

De nouvelles poussées ictériques pouvant se produire des mois ou des années après l'épisode aigu initial. Parmi les autres signes cliniques, il faut noter la constance de l'asthénie physique chez ces malades.

Les crises douloureuses de l'hypochondre droit seraient assez fréquentes (4/20 dans la série de CACHIN) et parfois intenses, nécessitant l'emploi d'antalgiques. Les troubles digestifs, tels que les nausées, l'inappétence, seraient fréquents, mais de peu de valeur dans le contexte.

L'examen retrouve le plus souvent une hypertrophie hépatique modérée, ferme sans être dure, sensible à la palpation.

La splénomégalie est beaucoup moins fréquente (CACHIN,

ETIENNE).

Tous ces signes cliniques ont surtout une valeur d'orientation, mais ne sauraient définir à eux seuls l'hépatite chronique. La ponction-biopsie vient démontrer le processus chronique, non cirrhogène.

II- Dans d'autres cas, le malade n'est pas, et n'a jamais été ictérique :

La démarche diagnostique peut être alors beaucoup plus complexe :

On se trouve devant un malade fatigué, avec parfois un fébricule, une sensibilité de l'hypocondre droit, quelques troubles digestifs minimes. Mais parfois le tableau clinique est beaucoup plus grave que cela, pouvant faire errer le diagnostic (cas d'un malade du service ayant été étiqueté cancer du foie).

L'interrogatoire retrouvera dans les mois précédents des signes généraux et digestifs pouvant faire évoquer une forme anictérique d'hépatite virale.

Dans ces circonstances, la découverte d'une hypertransaminasémie sera évidemment de grande valeur.

Cette constatation de formes anictériques d'un bout à l'autre de leur évolution amène à poser quelques questions :

- tout d'abord celle de la fréquence des formes anictériques d'hépatite épidémique ; variable avec les critères de définition, certains l'estiment très importante, dans des études systématiques portant sur des transfusés : de 1,5 à 8,7 pour une hépatite-ictérique.
- quand à la fréquence du passage à la chronicité de ces formes anictériques, elle est évaluée à 1 cas sur 30, dans une étude de DENBER, avec un recul d'une année.
- sur le plan de la pathogénie, on pourrait faire de ces formes une maladie d'emblée distincte de l'hépatite banale ; dans cette hypothèse, on a évoqué le rôle d'une souche virale différente (virus "C"). Cette hypothèse ne peut être actuellement vérifiée.
- certains cas d'hépatite chronique d'origine probablement virale, sans autres preuves que "des présomptions" se situent à la limite de ce cadre.

On pourrait les rapprocher d'hépatites chroniques d'allure primitive, telles qu'on en observe dans l'hépatite chroni-

que active ou on a parfois retrouvé de lointains antécédents d'ictère viral.

III - Formes évolutives de l'hépatite chroniques : l'évolution cirrhogène de l'hépatite virale demeure heureusement une éventualité rare. Cet état d'hépatite chronique est en effet susceptible d'évoluer vers la guérison ou une évolution lentement progressive, jusqu'à l'aggravation finale. Quant aux cirrhoses post-hépatitiques, elles peuvent se présenter sous plusieurs tableaux :

- soit celui d'une cirrhose post-nécrotique se constituant d'un seul tenant dans les suites rapprochées de l'hépatite virale ; succédant alors à des lésions parenchymateuses massives qui ne sont pas cicatrisées (maladie de MOSSE-MALLORY-MARCHAND),
- soit qu'à l'inverse, on la découvre de longues années après une hépatite virale et en l'absence de toute manifestation clinique intermédiaire.

On peut alors exprimer quelques doutes sur la filiation de ces cirrhoses. La laparoscopie et l'histologie, permettent, mais pas toujours, de trancher avec une cirrhose éthylique.

- soit enfin, et c'est le cas qui nous intéresse ici, que la cirrhose succède à une hépatite chronique connue et suivie.

Dans ce cas, va se poser le problème de la détection du passage de l'hépatite chronique à la cirrhose ; évolution qui peut s'effectuer en quelques mois.

Les formes cirrhogènes seraient un peu plus fréquentes chez la femme que chez l'homme.

Le passage à la cirrhose sera soupçonné devant la persistance d'un ictère, la dégradation de l'état général, des poussées fébriles.

À l'examen, on retrouvera un foie dur, irrégulier, plus souvent atrophique, qu'augmenté de volume.

La splénomégalie serait plus fréquente que dans la cirrhose éthylique. GHERMAN et PAPILIAN la retrouvent dans 80% des cas, d'hépatite chronique cirrhogène.

La splénectomie permettant dans ces cas d'obtenir une amélioration des fonctions hépatiques après l'intervention.

La circulation collatérale abdominale, et l'apparition d'une ascite viendront compléter ce tableau ; la biologie et l'anatomie - pathologique sont bien entendu, indispensables au

diagnostic. Nous y reviendrons plus tard.

Au total, l'énoncé de ces diverses formes cliniques, confirme qu'on ne peut s'appuyer pour avoir une certitude diagnostique sur la persistance ou non de l'ictère ou d'autres signes cliniques.

En définitive, ce sont les troubles biologiques sur lesquels s'appuiera essentiellement le diagnostic. Ils traduisent en effet la véritable maladie, l'ictère n'étant qu'une conséquence variable et inconstante.

Ce diagnostic sera confirmé par l'étude anatomique, seul critère absolu, auquel il est souhaitable d'avoir recours le plus souvent possible.

D) Le syndrome biologique de l'hépatite chronique virale est, en effet, assez caractéristique :

Nous discuterons plus loin la valeur respective des taux de transaminases et épreuves d'épuration de la BSP.

Schématiquement, on observe les anomalies suivantes :

I - Un syndrome de cytolyse :

Les poussées successives de nécrose parenchymateuse, se traduisant par une élévation du taux des transaminases SGOT et SGPT.

Cette élévation peut atteindre des taux importants, comparables à ceux de l'hépatite aiguë.

Mais souvent, elle reste discrète, notamment dans les formes anictériques ;

A noter que les dosages de l'Ornithyl Carbamyl transférase, seraient plus fréquemment perturbés dans l'hépatite chronique et plus spécifiques d'une atteinte hépatique ; nous ne les avons pas utilisés dans l'étude de nos deux observations.

II - La rétention sanguine accrue de la BSP, est notée par la majorité des auteurs, chez 90 à 95% des malades.

Mais nous n'avons retrouvé que peu d'études concernant les épreuves de traversée hépatique, et la pente d'épuration P1 de la BSP.

Nous reviendrons dans la discussion des observations sur ces deux points.

III- Le syndrome d'hépatite mésenchymateuse est constant dans l'hépatite chronique.

C'est ainsi qu'on relève :

- une accélération de la vitesse de sédimentation,

- une hypergammaglobulinémie nette sans fusion des fractions β et γ , à l'électrophorèse.
- une positivité franche des réactions de floculation, notamment du test de KUNKEL au sulfate de zinc.
Nous soulignerons ici, l'intérêt du Red Colloïdal Test de DUCCI, (RCT), et de la réaction à l'acide chloranilique de CLOSS (RAC) (G. ALBOT et S. VEYNE) l'étude jumelée de ces deux tests, l'un (RAC) étant moins sensible au processus cirrhogène, mais plus fidèle, l'autre moins fidèle mais plus sensible, et pathologique dans une grande proportion de cirrhoses, permet plus facilement le dépistage de la cirrhose débutante.

IV - Le taux de l'albumine sérique,
le taux d'estérification du cholestérol,
le taux de prothombine,
sont rarement perturbés dans l'hépatite chronique,
(2/20 dans la série de CACHIN) leur atteinte, traduisant une insuffisance parenchymateuse déjà avancée,
doit faire réserver le pronostic.

Certaines variantes aux anomalies ci-dessus, ont une valeur d'orientation particulière :

- l'apparition d'une fusion des fractions β et γ des globulines, associée à des signes d'insuffisance parenchymateuse franche, à l'évolution vers la zone des cirrhoses du point corrélatif de la BSP,
et à une perturbation du couple RCT-RAC, doit faire soupçonner le passage à la cirrhose.
- une accélération dans des proportions considérables de la vitesse de sédimentation, associée à une hypergammaglobulinémie importante (supérieure à 25%) doit faire soupçonner une hépatite lupoïde, surtout chez une femme jeune, et si les antécédents viraux ne sont pas évidents.

Ces cas particuliers mis à part, on voit que le syndrome biologique ci-dessus permet en général d'affirmer le diagnostic d'hépatite chronique devant des suites anormalement prolongées d'ictère viral. Nous retiendrons surtout ici, l'intérêt diagnostique :

- de l'hypergammaglobulinémie,
- des tests de floculation - RCT - RAC en particulier,
- des poussées de transaminasémie et de la perturbation de la B S P sur laquelle nous reviendrons.

Ce diagnostic sera, bien entendu, confirmé le plus souvent

possible par la laparoscopie et la ponction-biopsie, permettant l'étude histologique qui apporte seule une preuve formelle.

E) Rappel anatomo-pathologique :

Sur le plan anatomique, il semble admis d'exiger, pour parler d'hépatite chronique, la persistance de lésions histologiques actives, au minimum plusieurs mois après l'épisode aigu initial ; (Guy ALBOT et LEBLANC ; CACHIN, ETIENNE, PARAF).

Les renseignements macroscopiques peuvent être donnés par la laparoscopie, qui montre parfois un foie absolument normal (3 malades sur 12, dans la série de CACHIN). Le plus souvent elle montre un foie de couleur rose, de consistance ferme avec une capsulite notable.

Le foie est habituellement lisse, encore que des modifications de sa surface puissent s'observer :

- dépressions cupuliformes (5 cas dans la série de CACHIN)
- nodules qui restent encore de petites tailles, peu saillants ou localisés.

En fait, il n'existe aucun aspect caractéristique. C'est l'image histologique qui, bien que variable, permet le diagnostic.

On peut observer (G. ALBOT et A. M. JEZEQUEL, NEZELOF).

- I - Une hépatite diffuse, avec des cellules en voie de cytolyse ou de dégénérescence homogène atrophique, mais sans foyer de nécrose.

Ce qui frappe, c'est dans l'ensemble, l'aspect bigarré des coupes, avec des lésions cellulaires dégénératives éosinophiles, des clarifications, et des cellules jeunes de régénération, foncées et basophiles, sans disposition annulaire cirrhotique.

Parfois, une réaction inflammatoire très intense, l'abondance des plasmocytes, fera suspecter, surtout chez une femme jeune, une hépatite lupoidé.

- II- Un aspect de cirrhose déjà constituée : c'est une éventualité peu fréquente. On note essentiellement un caractère inégal et anarchique de la régénération nodulaire du parenchyme.

- III - Le foie cicatriciel, caractérisé par des bandes fibreuses ou lamellaires isolées, sans manifestations inflammatoires, ni régénération hépatique.

Rappelons encore le polymorphisme de cette image ; tous les intermédiaires peuvent s'observer, de lésions cicatricielles bénignes jusqu'à la cirrhose.

On est à une sorte de "croisée des chemins" sur le plan histologique, bien identique d'ailleurs à la clinique.

F) Cette affection ainsi définie pose plusieurs problèmes sur le plan étiopathogénique.

I - Facteurs étiologiques :

- Il faut d'abord insister sur la difficulté de se faire une idée précise de la fréquence du passage à la chronicité de l'hépatite virale. Cette évolution peut passer inaperçue ; ou au contraire on peut se retrouver d'emblée devant une hépatite chronique succédant à une forme anictérique d'hépatite virale.

Cette fréquence est donc appréciée différemment d'une statistique à l'autre, dans des proportions allant de 0 à 44%, sur de grandes séries d'hépatites à virus, surveillées de quelques mois à quelques années (ETIENNE). C'est ainsi qu'elle est très minime sur les séries suivies à la suite des épidémies des armées Anglaises et Américaines (NEEFE, CULLINAN). NEFZGER et CHALMERS, sur 96 malades revus 10 ans après l'épisode initial d'ictère viral, ne notent aucune séquelle. Encore évoquent-ils cependant la possibilité d'hépatites chroniques ayant évolué favorablement entretemps. FODOR l'évalue à 7% dans une étude portant sur 2.150 malades.

Cette fréquence est beaucoup plus importante encore pour KUNKEL (20%).

La variabilité de ces chiffres tient peut-être pour une part à l'absence de fonctions-biopsies hépatiques répétées, et au fait qu'on imposera plus facilement cet examen, lorsque le diagnostic est déjà soupçonné.

- Un certain nombre de facteurs favorisant le passage à la chronicité ont été évoqués :
- l'âge, tout d'abord. L'hépatite chronique semble plus fréquente chez l'adulte, entre 30 et 50 ans, que chez l'adolescent.
- le sexe. Elle serait plus fréquente chez la femme.
- l'absence de repos à la phase aiguë de la maladie est considérée par beaucoup comme favorisant les rechutes.

Certains (NEFZGER et CHALMERS) estiment cependant qu'elle n'aurait aucune influence sur le pourcentage du passage à la chronicité.

- L'existence d'affections concomitantes favoriserait le passage à la chronicité (statistique de FODOR).
- Plus particulièrement ont été incriminés, les carences alimentaires, et surtout l'éthylisme (25% des hépatites chroniques, sur les 2.150 cas de FODOR).

CACHIN, par contre n'a retrouvé cette notion d'éthylisme que chez un malade sur vingt. Rappelons à ce propos que la plupart des auteurs s'accordent à conseiller l'abstention de boissons alcoolisées au moins 6 mois après une hépatite banale.

- Il ne semble pas, par contre, que les précautions diététiques prises par certains au début de la maladie aient une influence sur son déroulement ultérieur.
- Signalons encore (FODOR), la plus grande fréquence de l'hépatite chronique en milieu urbain, qu'en milieu rural.
- En ce qui concerne le virus en cause, il semble que le virus B, d'inoculation soit beaucoup plus souvent en cause que le virus A (5 fois plus, dans la statistique de FODOR). Mais une certitude dans ce domaine est très difficile à avoir.
- On notera enfin, la notion fréquente d'une hépatite aiguë sévère dès le départ, avec ;
 - une atteinte grave de l'état général,
 - une période pré-ictérique prolongée,
 et la prédominance de l'hépatite chronique dans les formes histologiques sévères au départ.
- La question la plus discutée reste bien entendu, la valeur de la corticothérapie systématique comme prévention de l'hépatite chronique. Nous reviendrons plus en détail sur ce point, que ne paraît pas emporter la conviction actuellement, au point que certains tiennent la corticothérapie systématique comme responsable d'un bon nombre d'hépatites chroniques (CACHIN, GAVRILA).

II - Facteurs pathogéniques :

Quelques hypothèses pathogéniques retiennent actuellement l'intérêt.

a) On retiendra d'abord la prolongation anormale de l'infection virale, longtemps après la guérison de l'ictère. Ce fait en lui-même paraît indiscutable.

On retiendra notamment à son appui, l'observation (CREUTZFELD) d'un sujet donneur de sang, atteint en 1943 d'une hépatite banale, et retrouvé en 1960, porteur d'une cirrhose post-hépatitique ; une enquête effectuée parmi les transfusés ayant bénéficiés du sang de ce donneur, révéla parmi eux, 9 cas d'ictères apparus de 24 à 64 jours après la transfusion. Il semble donc y avoir eu persistance, continue ou non, d'une virémie durant un temps considérable. Le fait semble donc exister, mais aucune indication ne permet d'en situer la fréquence réelle. Au surplus (CACHIN), la persistance de la virémie, n'est pas forcément parallèle à la persistance d'une activité virale intra-parenchymateuse.

b) On a évoqué également le rôle des perturbations vasculaires intra-hépatiques : des anastomoses vasculaires entre vaisseaux de petits calibres pourraient être à l'origine d'une insuffisance circulatoire intra-parenchymateuse, perpétuant des lésions cellulaires d'origine hypoxique, alors même que l'agression virale est éteinte.

c) Actuellement les recherches s'orientent plus vers une affection de nature auto-immune.

On est notamment orienté vers cette hypothèse par l'hypergamma-globulinémie constante.

Le mécanisme serait schématiquement le suivant :

- l'atteinte virale détermine une lyse cellulaire ; les composants cellulaires pourraient alors devenir antigéniques, et déterminer la formation d'anticorps anti-foie, qui, à leur tour, vont léser le parenchyme hépatique.

- l'action cytotoxique de ces complexes antigène-anticorps, serait donc susceptible de perpétuer la maladie.

Ce mécanisme s'applique plus particulièrement à l'hépatite lupotde, où l'extension de la réponse immunologique peut déterminer des manifestations de la série lupique.

On peut néanmoins penser que ce mécanisme d'auto-immunisation est susceptible de jouer un rôle dans toutes les hépatites chroniques.

Certaines réserves doivent cependant être faites :

- l'existence des anticorps ne permet pas, en effet d'affirmer qu'ils jouent un rôle dans l'entretien de la maladie.

Ils pourraient n'être que le témoin de la nécrose hépatique,

et non sa cause.

- d'autre part, il faut distinguer parmi les anticorps retrouvés, ceux qui ne donnent une réponse qu'avec les antigènes hépatiques: anticorps spécifiques que FODOR ne retrouve que dans une minorité (12/50) d'hépatites chroniques.

- enfin, il semble que les anticorps circulants, les seuls qu'on puisse mettre en évidence, ne jouent qu'un rôle faible ou nul, mais sont le témoin de l'activité des cellules, immuno-compétentes du système lymphoïde.

Toutefois, cette hypothèse faisant de l'hépatite chronique une maladie auto-immune, même discutable, présente l'avantage d'apporter un fondement logique à la thérapeutique, notamment la corticothérapie. Celle-ci interviendrait, en partie tout au moins, par son effet inhibiteur de la réaction antigène-anticorps.

On notera également l'intérêt des anti-métabolites (type 6 - Mercaptopurine) grâce auxquels on recherche une inhibition des réactions immunitaires.

d) Un tout autre point de vue consiste à faire de l'hépatite chronique une maladie d'emblée distincte de l'hépatite banale ; dans cette hypothèse on a évoqué le rôle d'une souche virale différente de celle de l'hépatite épidémique (Virus "C"). Cette hypothèse ne peut être actuellement vérifiée.

° ° °

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous avons étudié 2 observations qui rentrent dans ce cadre des hépatites virales chroniques, et qui soulèvent 2 problèmes encore mal élucidés ;

- celui de l'opportunité de la corticothérapie,
- celui de la surveillance biologique de l'évolution.

° ° °

OBSERVATION N°I

Monsieur DUB. Jacques, âgé de 35 ans, infirmier, est hospitalisé le 25.3.1963 dans le service du Docteur MOUSSOIR, pour hépatite aiguë.

Chez ce malade, célibataire, sans antécédents pathologiques, les troubles avaient débuté le 21.3.1963, par :

- des arthralgies,
- des courbatures,
- des sueurs nocturnes, précédées depuis quelques jours, d'asthénie et d'anorexie.

Au 4^e jour de la maladie est apparu l'ictère : ictère d'intensité modérée, sans fièvre, sans douleurs, mais accompagné d'une oligurie (100 cc par 24 h), les urines sont très foncées, les selles sont normales, la température est à 37°3.

Le 25.3.1963, le malade est hospitalisé. Devant ce tableau évocateur d'une hépatite virale, est pratiqué un premier bilan hépatique.

On note alors :

- 1°- un taux de transaminases S G P T à 960 unités Frenkel.
- 2°- bilirubine totale 120 mg/l dont 32 mg bilirubine conjuguée.
- 3°- cholestérol total à 1 gr 65 dont 0,70 de cholestérol estérifié.
- 4°- test au Thymol : 55 U Vernes
test de Kunkel :: 34 U Vernes
- 5°- Protides totaux : 75 grammes dont, à l'électrophorèse

Albumine	: 41,5%
Globuline	: 33,5%
a 1	: 2,5%
a 2	: 4 %
B	: 6 %
γ	: 21 %

Le diagnostic d'hépatite virale est confirmé, et le malade

mis à la Corticothérapie : CORTANCYL ; 30 mg/24 heures + C L K : 1 gr.

Sous l'effet du traitement :

- la diurèse remonte rapidement atteignant : 2.000 cc le 1/4
et : 2.500 cc le 10/4.

- l'ictère disparaît en environ une semaine, mais il persiste un subictère conjonctival.

De nouveaux tests hépatiques sont pratiqués le 10.4.1963 :
On trouve à cette date :

- Bilirubine :	36 mg/l
- Transaminases S G P T :	490 unités,
- Test au Thymol :	40 u V
- Test de Kunkel :	28 u V
- Cholestérol total:	1,60 gr/l
- Protides totaux :	68 gr dont :
	Albumine : 40 %
	Globuline : 28 %
	α 1 : 2, 5 %
	α 2 : 4 %
	B : 7 %
	γ : 14%

Le 22.4.1963, la dose de CORTANCYL est abaissée à 20 mg.

Le 29.4., on note un taux de transaminases S G P T, qui reste élevé à 470 unités, cependant que les tests de floculation tendent à revenir à la normale ainsi que la bilirubine (22 mg).

Les protides totaux sont à 71 g/l avec toujours, une légère augmentation des globulines (15,5%).

Le malade est remis à 30 mg de CORTANCYL, le 1.5. 1963.

Le 6.5., les S G P T sont à 260 unités, les S G O T à 160.

On abaisse à nouveau la dose de CORTANCYL à 20 mg et le 14.5., les S G P T sont remontées à 370 unités, les S G O T à 260.

Le 22.5.1963 : S G P T : 440 - S G O T : 320

Le 27.5.1963 : Le malade est en bon état général, apyrétique (température à 37°1) ; la diurèse atteint 2000 cc, d'urines un peu foncées, l'ictère a regressé, ne laissant persister qu'un subictère conjonctival.

Le 28.5.1963 : la dose de CORTANCYL est portée à 25mg, et le 1.6.1963 : le taux de transaminases S G P T atteint 340 U
et les S G O T 200 U, donc en
amélioration.

Par ailleurs : les tests de floculation sont toujours un peu perturbés: (Thymol : 33 UV -Kunkel : 25 UV)
La bilirubine atteint 33 mg/l.

Le 12.6.1963 : Les transaminases sont remontées à
510 U S G P T,
270 U S G O T,

puis le 18.6. 1963 : S G P T, 300 U.
S G O T, 110 U.

Le 22.6.1963 : le malade est remis à 30 mg de CORTANCYL.

Le 26 juin 1963, il est transféré en service spécialisé, à l'Hôtel-Dieu, où nous l'observons pour la première fois. A cette date, on constate, depuis le 22 juin, une rechute de la maladie avec :

- subictère plus marqué,
- asthénie, diarrhée,
- diminution de la diurèse,
- gêne de l'hypocondre droit.

A cette date d'entrée, l'examen clinique relève :

- un subictère conjonctival,
- des urines foncées, rougeâtres,
- des selles un peu claires,
- le foie mesure 14 cms, son bord inférieur est mousse, le reste de l'abdomen est souple sans circulation collatérale, la rate n'est pas perçue.

- le reste de l'examen (cœur - poumons - examen neurologique) est normal.

Le bilan hépatique pratiqué à l'entrée, donnait les résultats suivants :

- B. S. P. : K1 : 3,3
K2 : 0,46
- Tests de floculation : Thymol : 56 UV - Kunkel zinc : 52 UV
Gros : 1,6 cms 3
R C T : 5 +
R A C : 4 +
Popper : 17 UV.
- Electrophorèse : Protides totaux : 87 g/l
Albumine : 52%
Globulines : 48% dont 1 : 3 %

A cette période (8.7.1963); Monsieur Guy ALBOT conclut : ictère viral prolongé et à rechute, la transaminasémie suivant parallèlement les rechutes. On pense plutôt à une affection virale persistante, qu'à un épisode cholestatique, dont on ne retrouve pas les signes biologiques. Seule P2 demande à être vérifiée.

Le 20.7.1963, les transaminases sont à S G O T 380 U,
S G P T 630 U.

- Les pentes de B S P - K1 : 4,3
K2 : 0,19.

- Les tests de flocculation : Thymol : 92 U V
Kunkel : 100 U V
Gros : 1,2 cm³
R C T : 5 +
R A C : 4 +

Les protides totaux à : 92 gr/l
dont Albumine : 46%
Globuline : 54%
dont $\alpha 1$: 5%
 $\alpha 2$: 10%
 β : 13%
 γ : 26%
Rapport A/G : 0,85%.

On a donc observé une poussée clinique et biologique dès l'arrêt du CORTANCYL.

Le 27.7.1963 : temps d'apparition de la B. S. P. dans la bile normale 20'.

Le 23.8.1963 : après un mois de traitement par CORTANCYL: 50 mg et tubages duodénaux deux fois par semaine, on note :

A) Cliniquement :

- un subictère, le foie mesure 13 cms;
- un faciès cushingofde : érythrose, bouffissure, hyperpilosité.

B) Biologiquement :

- une baisse des transaminases, S G O T à 240 U, cependant que les S G P T se maintiennent à 800 U.
- une baisse de la bilirubine de 66 à 32 mg,
- des phosphatases alcalines sériques à 8 unités Bodansky.

Le 25.8.1963 : le syndrome biologique s'est nettement amélioré.

- les transaminases sont à S G O T : 57 U.

S G P T : 76 U

- la B S P, : K1 : 3,9
K2 : 0,49

donc le point corrélatif se situe dans la zone des hépatites en cours d'évolution.

Le malade est apyrétique. On baisse alors progressivement le CORTANCYL dans le courant du mois de septembre 1963 jusqu'à une dose de 20 mg, à partir du 11 octobre.

- Les transaminases sont alors : S G O T : 64 U.
S G P T : 135 U.

- La B. S. P. : K1 : 8,6
K2 : 1,96.

Le malade part en convalescence le 6 novembre 1963 avec 30 mg¹/2 de CORTANCYL par jour, Vit. K1 et STERANDRYL.

Le 11 Décembre 1963, le malade est de nouveau hospitalisé. Il ne souffre pas, est apyrétique.

A l'examen :

- faciès cushingoïde, vergetures sur les flancs,
- foie : 14 cms sur la ligne mammelonnaire, sensible,
- pas de splénomégalie,
- pas d'ascite,

Le nouvel instantané hépatique met en évidence une reprise de la cytolyse avec :

- S G P T : 400 U.
- S G O P : 20 U.

- une élévation parallèle des tests de floculation :
Thymol : 100 U V
Kunkel : 100 U V

- B. S. P. : K1 : 3,4 donc toujours dans la zone des hépatites
K2 : 0,71.

On remonte alors à 30 mg de CORTANCYL, ce qui entraîne une amélioration clinique : bon état général, bon appétit et, biologique, le 14.1. 1964 :

- S G P T : 240 U.
- S G O T : 100 U.

- B. S. P. : K1 : 7, 9
K2 : 1, 42.

Le malade est alors maintenu à 30 mg de CORTANCYL, dose qui semble correspondre chez lui à un seuil d'efficacité du produit.

On note en février 1964 les chiffres suivants :

- S G O T : 90 U.
- S G P T : 160 U.

En mars 1964 :

- S G O T : 112 U.
- S G P T : 175 U.

- B S P : K1 : 10, 43
K2 : 1, 69

- Nouvelle ponction-biopsie le 1er avril :

On observe alors, à l'examen histologique, un remaniement scléreux, n'allant pas jusqu'à la sclérose annulaire. Les cellules hépatiques sont uniformément claires, et en un point, elles sont même ballonnées.

Dans l'ensemble, les altérations semblent moins accentuées que dans la précédente biopsie.

Le malade sort du service le 1er mai 1964, toujours sous corticothérapie à dose identique.

- Le 8 juillet 1964 : il est de nouveau hospitalisé. L'état clinique ne s'est pas modifié :

- pas d'ictère,
- asthénie, sueurs etc..

On procède à un nouvel instantané hépatique :

- Transaminases : S G O T : 240 U.
S G P T : 480 U.

- Thymol : 61 - Kunkel : 80 UV - Gros : 1, 3 cm3 -
R C T : 5 + - RAC : 4 +

- Protides : 71 g dont : Albumine : 42%, Globuline : 58%,
1 : 4%, 2 : 8%, : 13%; 26%.

Le 27 juillet 1964 ; remontée des transaminases qui attei-

gnent :

- S G O P : 230 U.

- S G P T : 600 U.

sans fièvre, sans autre signe clinique. On porte alors la dose à 40 mg et on pratique de nouveaux dosages le 5 août:

- S G O T : 120 U.

- S G P T : 200 U.

Le 10 août, nouveaux dosages :

- S G O T : 280 U.

- S G P T : 430 U.

Le 12 août : passage à 20 mg de CORTANCYL + perfusion de ZYMOFREN + 100 mg d'HEMISUCCINATE.

Nouveaux dosages :

- S G O T : 310 U.

- S G P T : 710 U.

Le 14 août :

- S G O T : 215 U.

- S G P T : 500 U.

Le 17 août :

- S G O T : 160 U.

- S G P T : 212 U.

Le 18 août : suppression du CORTANCYL.

Le 21 août :

- S G O T : 200 U.

- S G P T : 240 U.

Le 25 août :

- S G O T : 360 U.

- S G P T : 572 U.

Le 26 août : suppression du ZYMOFREN, arrêt des perfusions.

- S G O T : 430 U.

- S G P T : 310 U.

mise au traitement par DECTANCYL, 30 mg.

Le 31 août 1964 :

- S G O T : 612 U.

- S G P T : 452 U.

Le 3 septembre 1964 :

- S G O T : 275 U.

- S G P T : 325 U.

Le 7 septembre 1964 :

- S G O T : 140 U.

- S G P T : 160 U.

Le 17 septembre 1964 :

- B. S. P. : K1 : 2,49

K2 : 0,18

- S G O T : 275 U.

- S G P T : 325 U.

Le 30 septembre 1964 :

- S G O T : 70 U.

- S G P T : 130 U.

sous DECTANCYL, 5 mg depuis le 20.9

Le 20 octobre 1964 :

- S G O T : 360 U.

- S G P T : 360 U.

on revient alors au CORTANCYL 20 mg/jour, avec arrêt du DECTANCYL.

Le 26 octobre 1964 :

- S G O T : 180 U.

- S G P T : 300 U.

Le 7 Novembre 1964 , nouvel instantané hépatique.

- S G O T : 180 U.

- S G P T : 200 U.

Le malade sort du service le 28. 11. 1964 et continue à prendre 20 mg de CORTANCYL quotidiennement.

En janvier 1965, il se plaint d'asthénie, d'inappétence.
On refait un bilan complet :

- B. S. P. : K1 : 5,74

K2 : 1,68

- Flocculation : Thymol : 100 UV

Kunkel : 94 UV

- Transaminases :

- S G O T : 500 U.

- S G P T : 320 U.

Le 27 mars 1965 :

- Transaminases : S G O T : 20 U.

S F P T : 20 U.

On redemande alors un instantané complet, précisant :

- B. S. P. : K1 : 6

K2 : 3,56 donc toujours pathologique, à la limite de la zone des hépatites.

- Flocculation : Thymol : 74 UV

Kunkel : 72 UV

Gros : 1,6 cm³

R C T : 5 +

R A C : 4 +

- Transaminases : S G O T : 40 U

S G P T : 20 U

Par la suite, le 22.7.1965 : bon état, mais asthénie persistante.

S G O T : 20 U.

S G P T : 30 U.

on maintient le malade à 5 mg de CORTANCYL par jour.

Le 31 mars 1966 :

- S G O T : 10 U.
- S G P T : 10 U.

asthénie toujours importante. Le CORTANCYL est arrêté en mai 1966, à l'occasion d'une hospitalisation en dermatologie, pour allergie à la Streptomycine.

Nouveau bilan en juillet 1966 :

- B. S. P. : K1 : 10,35
- Thymol : 27 UV.
- Kunkel : 42 UV.
- Protides totaux : 73 gr/l
- Rapport A/G : 1,6
- Transaminases : S G O T : 11 U.
S G P T : 5 U.
- Bilirubine : 35 mg/l
- Cholestérol : 1 gr.80
- Phosphatases alcalines : 4,5 U B.

La corticothérapie n'a pas été reprise devant ce bilan très satisfaisant.

Le malade a pu reprendre son travail.

Le 18 février 1967 :

- asthénie persistante,
- poids stationnaire,
- bon appétit,
- aucune douleur,
- transaminases normales.

Par la suite : (consultation d'octobre 1967 et janvier 1968),

- le malade se plaint d'une asthénie persistante,
- sans amaigrissement, sans douleur,
- le chiffre des transaminases demeure normal.

Le dernier bilan complet date du 21.3.1968 : à cette date :

- S G O T : 22 U.
- S G P T : 22 U.
- B. S. P. : K1 : 10,15
- Flocculation : Thymol : 16 U B
Kunkel : 50 U B
Closs : 5+

Le 21.6.1968 : bon état général, pas d'asthénie, le malade ne prend toujours aucun traitement, le prochain bilan complet est prévu pour décembre.

Au total :

- La stabilisation de l'état de ce malade semble donc se maintenir depuis mars 1965, malgré l'arrêt de la corticothérapie.

- De 1963 à 1965, parallélisme entre les doses et l'arrêt ou la reprise de la corticothérapie d'une part et l'évolution des transaminases d'autre part.

° ° °

OBSERVATION N° 2

Monsieur ALL. Marc, âgé de 53 ans, administrateur hospitalier, est suivi dans le service pour hépatite virale à rechutes, depuis 1962.

Dans les antécédents de ce malade, on note une gastrectomie pour ulcère duodénal en 1946.

Puis, en 1959, un méloena qui a fait pratiquer un examen radiologique ; le moignon était normal.

En avril 1961 : apparition d'un ictère viral ayant régressé en quinze jours.

Puis en Janvier 1962 : après une phase prodromique, avec fatigues, urines rouges, durant quinze jours, apparaît un nouvel ictère plus clair que le premier.

Au bout de quinze jours, devant la persistance d'une asthénie, des examens de laboratoire sont pratiqués, qui sont anormaux :

- Hanger ++++
- Kunkel 108 U V
- Mac Lagan 84 UV
- R C T : 5 +
- Closs : 4 +

À l'examen, on note un léger débord hépatique. Le malade est mis à la corticothérapie (30 mg/jour) + repos.

Le 2.5.1962 : corticothérapie, CORTANCYL : 30 mg
+ Hépatex - Potassium - Liparmone 1/4.

- B. S. P. : K1 : 5
K2 : 2, 3

donc un point corrélatif en pleine zone des hépatites.

Début août, on abaisse le CORTANCYL à 10 mg.

Le 20. 9. 1962 : nouveaux tests hépatiques :

- M. L. : 40 UV
- Kunkel : 70 UV
- R C T : 5 +
- Gros : 1, 1 cm³
- Closs : 4 +
- Cholestérol total : 1,70 gr / l
- Protides : 71 gr / l.

Le malade peut reprendre son travail à la mi-novembre 1962, L'ictère a disparu. La corticothérapie est poursuivie à la dose de 15 mg.

Le 19. 6. 1963 : nouveaux tests hépatiques :

- B. S. P. : K1 : 5, 6
K2 : 3, 2
- Mac Lagan : 25 U V
- Kunkel : 55 U V
- Hanger : + +
- R C T : 5 +
- Gros : 1, 1 cm³
- Closs : 1 +
- Albumine : 62, 9
- Rapport S/G: 1, 69
- B. S. P. : K1 : 6%
K2 : 1, 9%.
- Mac Lagan : 25 UV
- Kunkel : 50 UV
- Hanger : + +
- R C T : négatif
- Gros : 1, 1
- Closs : 2 +
- Albumine : 54 %
- Gamma globuline : 8, 5%

En mars 1964 le malade va bien, il reçoit 1 comprimé (5 mg) de CORTANCYL par jour. Pas de modifications importantes du bilan hépatique.

En juin 1964, on arrête le CORTANCYL. Tests hépatiques :

- Galactosurie : 2, 4
- Mac Lagan : 20 UV
- Kunkel : 52 UV
- Hanger : + + + +
- R C T : 5 +
- Closs : 2 +
- Gros : 1 cm³

- B. S. P. : K1 : 6,25
K2 : 3,22
- Electrophorese : hyper gamma-globulinémie : 34%

En décembre 1964, le malade a été traité pendant deux mois, puis est resté trois mois sans traitement. Il va bien.

Tests hépatiques :

- B. S. P. : K1 : 7,2
- Galactosurie : 2,72
- Mac Lagan : 8 UV
- Kunkel : 44 UV
- Hanger : + + + +
- R C T : 5 +
- R A C : 4 +
- Electrophorèse sub-normale.
- Gamma-globulines : 19,5 %

Au total, à cette date, on considèrerait le malade comme pratiquement guéri.

Puis, en août 1966, apparition de douleurs thoraciques à type de douleurs intercostales bilatérales, et quelques jours plus tard, d'une douleur épigastrique, sans aucun trouble, sans ictère, avec peut-être une coloration augmentée des urines. Il s'agit de douleurs parfois très violentes, en coup de poignard, calmées par l'aspirine, ayant fait évoquer notamment un angor.

Le malade fait alors pratiquer un nouveau bilan hépatique, et consulte à la fin août 1966 le Docteur Guy ALBOT.

A cette date, on note :

- une augmentation des transaminases : S G O T : 35 U
S G P T : 38 U
- O C T : 245 U
- une perturbation des tests de floculation :
Mac Lagan : 30 UV
Kunkel : 64 UV
Hanger : + + + +
R C T : 5 +
Gros : 1,1 cm3.
- une réapparition de la pente P2 de la B. S. P. :
K1 : 4,1%
K2 : 0,9%

Enfin, en septembre 1966, apparaît une augmentation de volume de l'abdomen faisant soupçonner l'existence d'une ascite. La corticothérapie instituée depuis le mois d'août, ne semble pas avoir amélioré la diurèse.

Le malade est hospitalisé le 4 octobre 1966.

A l'examen d'entrée, on note :

- le malade est fatigué, mais il n'y a pas d'altération considérable de l'état général, pas de fièvre.

- subictère conjonctival,

- il n'y a pas d'oedèmes périphériques.

L'abdomen est très météorisé, il existe une matité déclive des flancs, et une discrète circulation collatérale sus-ombilicale.

La palpation du foie est difficile, il mesure environ 18 cms sur la ligne mamelonnaire.

Le reste de l'examen clinique met en évidence une matité des deux bases pulmonaires, au niveau desquelles la radiographie met en évidence un foyer pleuro-parenchymateux bilatéral.

Par ailleurs ; oligurie inférieure à 500 cc par 24 heures, d'urines foncées.

Le reste de l'examen est normal.

Un nouveau bilan hépatique est pratiqué : le malade est à 40 mg de CORTANCYL.

On note alors :

- une légère augmentation des transaminases :

- S G O T : 40 U

- S G P T : 68 U

- un taux élevé de phosphatases alcalines : 23 unités

Bodansky.

- des anomalies de la B. S. P. : K1 : 1,6

- K2 : 0,48

- des perturbations des épreuves de traversée - (Opsurie).

- des perturbations de l'électrophorèse avec notamment une hyper-gammaglobulinémie à 33%.

Evolution : aucune amélioration de l'état clinique malgré la corticothérapie à forte dose (80 mg/24 h) à partir du 16.10. La diurèse reste aux environs de 500 cc. La natriurie est très faible. L'abdomen augmente de volume et il apparaît une anorexie de plus en plus marquée.

Le 20, 10 apparaissent des taches purpuriques sur le thorax, et s'installe un comportement psychique anormal, avec une note euphorique. La température est toujours à 37°. Il semble s'agir d'une poussée grave d'insuffisance hépatique.

Le 20, 10, chute tensionnelle à 9 maxima qui ne se récupère pas, malgré les transfusions sanguines (1 litre), les perfusions d'Hémissuccinate d'Hydrocortisone (200 mg/24 heures).

Le malade est décédé le 21, 10, 1966.

°
° °

DISCUSSION

A propos de ces observations deux points ont plus particulièrement retenu notre attention :

A) En premier lieu, la valeur de la corticothérapie. Sur ce point très controversé, on envisagera d'abord un exposé des publications récentes.

1° - En ce qui concerne le problème général de l'utilisation des corticoides dans les hépatites virales, c'est en partie avec l'espoir que ceux-ci supprimeraient ou rendraient moins fréquentes, les rechutes, les évolutions chroniques et cirrhogènes que certains auteurs en ont préconisé l'emploi systématique.

Un certain nombre de faits sont d'ailleurs incontestés, et à porter au crédit des corticoides :

- c'est ainsi qu'ils ont une action spectaculaire sur la rétention pigmentaire et la crise urinaire. Cette action est très rapide (quelques jours) ; on observe parallèlement une baisse de la bilirubinémie.

- l'action sur l'état général est très favorable, et la convalescence accélérée. Cette amélioration immédiate très notable est moins nette sur le plan biologique.

- C'est ainsi que les corticoides ne semblent pas avoir d'action nette sur les tests de floculation, ni sur la rétention de la B S P.

- Quant à la chute plus rapide des transaminases, c'est un point discuté.

Mais c'est surtout les espoirs d'empêcher les rechutes et l'évolution chronique qui ont été déçus.

- Dès 1953, EVANS, chez des malades traités par l'ACTH, notait 20% de rechutes, contre seulement 1% dans une série témoin, mise au traitement classique : repos, vitamines, médicaments hépato-protecteurs.

- Plusieurs séries de malades, étudiées plus récemment et traités en général par la prédnisone, sont venues confirmer ce fait :

CACHIN en 1964 sur 20 hépatites chroniques installées, en relevait 8 chez lesquels le traitement avait été institué précocement.

Les doses pratiquées allaient de 20 à 40 mg par jour de prednisone - doses considérées en général comme suffisantes. Le traitement fut prolongé pendant au moins 20 jours.

MISTILIS et SCHIFF, font état de l'observation d'une malade, ayant présentée une forme sévère d'hépatite virale, et soumise à la corticothérapie à doses fortes, dès l'épisode initial : 60 mg par jour pendant 3 semaines - 40 mg les semaines suivantes avec une durée totale de 2 mois 1/2. Ceci n'a pas empêché l'évolution vers l'hépatite chronique, prouvée par ponction biopsie au bout de 9 mois, puis vers la cirrhose.

REYNAUD et REVIL ont comparé l'évolution de deux groupes d'hépatites ictériques : le groupe I (60 malades) reçut pendant 20 jours des perfusions quotidiennes de sérum glucosé, avec des extraits de foie, de l'auroémicine et des vitamines du groupe B.

Le groupe II (80 malades) reçut 30-40 mg de prednisone, durant 20 jours.

Ces auteurs ont noté une évolution prolongée dans le groupe I et deux dans le groupe II. Ils ont étudié également l'évolution de la transaminémie : au-delà de 30 jours ils ont noté 11% de résultats anormaux dans le groupe I et 6,25 % dans le groupe II.

Ces auteurs insistent sur le fait que ce retour à la normale des transaminases, n'est pas incompatible avec une évolution cirrhogène ultérieure. Nous reviendrons sur ce fait capital en appréciant l'utilité des transaminases et de la B S P.

ROUX, FRITZ et MARION ont effectué une enquête similaire, sur 455 adultes jeunes répartis en 2 groupes :

le groupe I : 170 malades, mis au traitement classique durant 21 jours.

le groupe II : 285 malades traités dès le premier septennaire par la delta-cortisone, à la dose de 30 mg par jour, ceci durant trois semaines.

Ils ont observé :

Groupe I : 11 ictères prolongés,
4 rechutes.

Groupe II : 28 ictères prolongés,
19 rechutes;
1 hépatite chronique,
2 cirrhoses,
1 décès (mais il s'agissait d'un sujet âgé et en
mauvais état général).

GAVRILA sur 689 hépatites de gravité moyenne, traitées par la corticothérapie entre 1960 et 1963, note 15% de rechutes et de récurrences, contre 2,2% chez 1974 malades mis au traitement classique.

BLUM, dans une étude faite à ZURICH et portant sur 140 hépatites traitées par les stéroïdes et 208 traitées sans stéroïdes, note une égale proportion de rechutes biologiques dans les deux groupes, mais des rechutes cliniques, plus nombreuses dans le groupe traité (9,5% contre 1,6%). 3 patients du groupe non traité, sont morts en coma hépatique alors que 2 patients traités par les stéroïdes sont morts, l'un d'hémorragie digestive, et l'autre de perforation d'ulcère duodénal.

Le contrôle à long terme, a montré l'apparition d'une stéatose hépatique dans 12% des cas, traités ou non.

Dans l'ensemble, on voit donc que les espoirs placés dans les corticoïdes, en ce qui concerne la prévention de l'évolution chronique, ont été assez largement déçus.

La corticothérapie a même été accusée de favoriser les rechutes et le passage à la chronicité, par son effet déprimeur des défenses immunitaires.

Dans ces conditions, devant une hépatite virale banale, beaucoup ont abandonné actuellement la corticothérapie systématique ; et tendent à la réserver, aux formes d'emblée sévères, aux hépatites graves, aux formes cholestatiques, et bien entendu aux formes chroniques.

De toute façon, si on prescrit des corticoïdes dans ces formes aiguës bénignes, ce sera essentiellement dans le but d'accélérer le déjaunissement, et d'améliorer le confort du malade, sans se faire d'illusions sur les possibilités d'influencer ainsi l'évolution à long terme de la maladie.

2° - En ce qui concerne l'emploi de la corticothérapie devant une hépatite chronique constituée, les opinions paraissent dans l'en-

semble, plus favorables : malgré de nombreux échecs, cette thérapeutique, si elle ne prévient pas toujours l'évolution vers la cirrhose, aboutit cependant à d'assez fréquentes stabilisations au prix de quelques flots cicatriciels, et parfois à une régression des lésions.

Il ne faut cependant pas perdre de vue la possibilité d'évolution spontanément favorable de lésions identiques (Guy ALBOT et LEBLANC).

Techniques du traitement :

La plupart, (KERN, CACHIN, PARAF) conseillent d'administrer au départ des doses de corticoïdes importantes (jusqu'à 1 mg de prednisone par Kg de poids et par jour) ; on réduira ensuite prudemment la dose au bout de 3 à 4 mois pour aboutir à une dose minima efficace, d'ailleurs variable d'un malade à l'autre.

Aussi ne peut-on schématiser à l'extrême ce traitement, qui devra de toute façon être poursuivi pendant de longs mois. On jugera des résultats :

- d'une part, sur l'évolution clinique,
- d'autre part, sur l'amélioration biologique:
- régression du taux des transaminases certes mais surtout,
- régression du taux des gamma-globulines,
- normalisation des tests de floculation,
- de la clearance de la B S P - nous verrons plus loin quel perfectionnement peut être apporté à cette méthode,
- enfin le plus souvent possible par des ponctions biopsies répétées.

Résultats :

Plusieurs auteurs (PARAF, PAGE et GOOD) soulignent le fait que la corticothérapie paraît d'autant plus efficace, que l'hypergammaglobulinémie est plus marquée.

Il y aurait interférence donc avec les processus immunologiques évoqués plus haut, au chapitre de la pathogénie.

Les corticoïdes connaîtraient, dans cette optique, une meilleure indication dans l'hépatite chronique active ou évolutive, que dans l'hépatite virale chronique non active.

KERN et VINNIK, sur 15 cas, traités pendant une durée moyenne de 20 mois font état de :

- 2 guérisons complètes, sur le plan clinique et histologique,
- 8 cas où l'amélioration clinique était certaine mais où persistait à l'arrêt du traitement, des anomalies biologiques

- et histologiques discrètes ;
- 2 améliorations modérées,
- 3 échecs,

CACHIN sur 13 observations notait :

- 3 résultats très favorables, avec effacement des lésions histologiques vérifié par ponction biopsie hépatique,
- 5 résultats douteux, avec régression histologique incomplète,
- 5 échecs enfin, dont 2 évolutions vers la cirrhose.

Les résultats ne doivent donc pas porter à un optimisme excessif. D'autant plus que la prolongation de la corticothérapie durant des mois; voire des années, ne va pas sans inconvénients.

Les complications sont fréquentes (KERN note sur 15 malades : 2 ulcères gastriques, 2 phlébites, 1 ostéoporose grave). Le diabète, l'aspect cushingofde sont fréquemment signalés. On devra donc peser les risques avec soin, en cas de contre indications préalables.

Ce sont essentiellement les échecs de la corticothérapie, et ses contre-indications, qui ont fait proposer d'autres tentatives thérapeutiques :

- notamment l'essai des immuno dépresseurs (6- Mercaptopurine par exemple).

Ces produits sont surtout employés dans les hépatites chroniques actives. On les a cependant proposés dans les quelques cas rebelles à la corticothérapie, permettant d'obtenir une amélioration clinique et biologique.

Mais ces produits ont l'inconvénient de provoquer de fréquentes et graves complications, hématologiques notamment.

- En dernier recours, il faut citer les tentatives chirurgicales de neurectomie péri-artérielle, préconisées notamment par MALLET-GUY, et qui permettraient, selon leurs auteurs, d'obtenir de notables améliorations.

Observations personnelles :

A l'occasion de nos observations personnelles, nous voulons attirer l'attention sur le fait, qu'il n'y a pas de dose standard. En se guidant sur les résultats biologiques, on s'aperçoit qu'on peut selon les cas, être amené à faire des doses beaucoup plus élevées,

ou au contraire, utiliser des doses bien moindres.

Pour cela, il faut utiliser :

- les dosages des transaminases,
- le diagramme, corrélatif de la B S P, qui ont l'un et l'autre des significations différentes.

- Dans l'observation n°1 :

La corticothérapie a été instituée à la dose de 30 mg de CORTANCYL par jour, dès le lendemain de l'apparition de l'ictère.

Ce traitement sera maintenu pendant trois mois, en l'absence de normalisation de la transaminasémie à des doses de 20 à 30 mg.

L'ictère a rapidement régressé mais un subictère a persisté.

Une première interruption de la corticothérapie a amené en quelques jours une oligurie, et une nouvelle poussée ictérique généralisée avec nouvelle élévation de la transaminasémie.

Le malade est alors remis au CORTANCYL à la dose de 60 mg par jour, bientôt abaissée à 50 mg, amenant une sédation de l'ictère, et une chute des transaminases à 57 et 76 unités.

On abaisse alors la dose jusqu'à 20 mg par jour. Deux mois plus tard, on observait une reprise de la cytolyse ; cependant on notait un aspect cushingofde et des vergetures. On augmente alors la dose jusqu'à 30 mg, nouvelle chute des transaminases.

On décide de maintenir le malade à cette dose, semblant correspondre chez lui à un seuil d'efficacité.

Une nouvelle ponction-biopsie est pratiquée le 1.4.1964.

Durant l'été 1954, plusieurs tentatives visant à réduire la dose ou à supprimer la corticothérapie, entraînèrent une reprise de la cytolyse.

On décide alors de maintenir le malade à une dose quotidienne de 20 mg de cortancyl.

Cette dose, devant la normalisation des transaminases, sera réduite à 5 mg ; puis la corticothérapie sera arrêtée définitivement en mars 1966, devant un bilan hépatique en tous points normal (notamment la B S P).

Donc chez ce malade :

- des doses considérées comme suffisantes ont été entreprises dès le départ n'empêchant pas l'évolution chronique,

- la corticothérapie a dû être prolongée durant 3 ans, avec un parallélisme notoire entre l'évolution des doses de cortisone et les taux de transaminases.

- Il semble qu'il existe dans ce cas un seuil d'efficacité de la corticothérapie, qu'on peut fixer aux environs de 30 mg.

- Moyennant quoi, on a pu constater une amélioration portant même sur le plan histologique.

- Enfin, il faut noter l'apparition de complications, restées cependant mineures.

Dans l'observation n° 2 :

Au contraire, la corticothérapie n'a été instituée que lors d'une première rechute, en janvier 1962 ; d'abord à la dose de 30 mg, puis abaissée en septembre 1962, à 15 mg.

Elle fut arrêtée totalement en juin 1964, alors que ce malade conservait une hypergammaglobulinémie importante et une B S P perturbée (point corrélatif dans la zone des hépatites).

La corticothérapie ne fut reprise que deux ans plus tard, alors qu'une ascite et une circulation collatérale étaient apparues.

Malgré l'institution d'une corticothérapie à fortes doses (80 mg par 24 heures), le malade est décédé le 21.10.1966).

Dans ce cas, d'évolution cirrhogène, on peut se demander d'une part, si la dose administrée, n'a pas été trop faible, restant en deça du seuil d'efficacité évoqué plus haut, et d'autre part, son arrêt trop précoce.

Dans l'ensemble, le traitement corticoïde nous est apparu efficace dans le cas du premier malade. Ceci nous amène à insister encore sur la nécessité de doses suffisantes et personnalisées et d'un traitement très prolongé.

B) Ceci nous amène à discuter maintenant les critères de surveillance biologique de ces hépatites chroniques :

1°- Nous envisagerons d'abord dans cette optique la signification de la transaminasémie :

a) En tant qu'examen de dépistage de l'évolution chronique :

La persistance d'une transaminasémie anormale, a une grande valeur, puisqu'elle témoigne de la persistance de lésions cellulaires dégénératives, et que, de ce fait :

- on en infère qu'il y a persistance de l'infestation virale,
- on craint le passage à la chronicité.

Mais l'inverse n'est pas vrai, il peut y avoir persistance d'infestation virale, donc de possibilité de rechute ultérieure, sans transaminasémie anormale à un moment donné. Il peut y avoir donc évolution chronique, sans anomalie des transaminases.

Signalons enfin, la possibilité de taux élevés plusieurs mois après une hépatite virale aiguë chez des malades ayant toutes les apparences de guérison (MOSLEY).

b) Au cours de l'évolution de l'hépatite chronique constituée, là encore, si une élévation des transaminases permet de juger des poussées de cytolyse, il ne faut pas en attendre beaucoup plus. Elle ne constitue pas un témoin de l'état fonctionnel du foie et ne permet pas de juger du potentiel évolutif de la maladie : des transaminasémies élevées peuvent demeurer sans lendemain, et inversement, on peut voir se prolonger des mois des poussées de cytolyse, traduites par une élévation modérée de leur taux.

Leur normalisation, sous l'influence de la corticothérapie, ne constitue pas un témoin de la guérison, mais seulement une amélioration.

A ce propos, il semble exister dans certaines observations un seuil du traitement cortisonique, au-dessous duquel on n'obtient pas la normalisation des dosages enzymatiques. (C'est ainsi que dans notre première observation, durant plusieurs mois, tout abaissement au-dessous de 30 mg de la dose quotidienne de Prednisone, entraînait une nouvelle poussée de cytolyse). Le maintien de cette dose permettant de maintenir la transaminasémie à des chiffres sub-normaux.

Il nous a semblé nécessaire d'avoir recours pour suivre l'évolution, et juger de la guérison, à d'autres tests plus précis, et notamment à l'épreuve d'épuration de la B S P, sur 120 minutes, et à l'étude de son diagramme corrélatif (J. TOULET).

2°- L'épreuve d'épuration de la B S P nous a paru précieuse, pour suivre l'évolution de ces hépatites chroniques.

Tous les travaux récents consacrés à l'hépatite chronique virale, font état d'une rétention accrue de la B S P, à l'épreuve classique, sur 45 minutes.

Cette perturbation qui serait retrouvée dans 90 à 95% des cas, est généralement signalée comme l'un des signes biologiques essentiels de l'hépatite chronique constituée (ETIENNE).

Des renseignements plus précis sont donnés par la représentation semi-logarithmique de l'épuration plasmatique prolongée du colorant, selon la méthode de NYS-CAROLI et ALLIOTT, modifiée par TOULET, DAVEZAC, LUNEL et Guy ALBOT. Après injection d'une dose de 5 mg/kg, des prélèvements sont effectués à 8, 15, 45, 75, 90 et 120 minutes. La représentation se fait selon un graphique comportant les temps en abscisses et les logarithmes décimaux des concentrations en ordonnées.

A l'état normal, il n'existe qu'une seule droite d'épuration dont la pente P1 est supérieure à 0,050.

J. TOULET, DAVEZAC, LUNEL et G. ALBOT, ont proposé de représenter les valeurs de la B S P sur un diagramme corrélatif où l'on porte en abscisse, la valeur d'une constante K1, calculée à partir de la pente P1 et en ordonnée une constante K2, calculée à partir de P2 (multiplication par 2,3 des valeurs de P1 et P2, permettant de corriger l'interférence l'une sur l'autre des deux pentes). On peut alors représenter la valeur de l'épreuve par un simple point, porté sur le diagramme corrélatif.

Différentes zones pathologiques ont pu être ainsi définies.

C'est ainsi que dans les formes d'hépatites à rechutes, TOULET a pu noter des chiffres qui restent stationnaires dans la zone des hépatites subaiguës.

Dans les formes à évolution cirrhogène, le stade cholestatique dure plus longtemps que normalement, pour finalement se situer dans les zones de cirrhose.

Dans notre première observation :

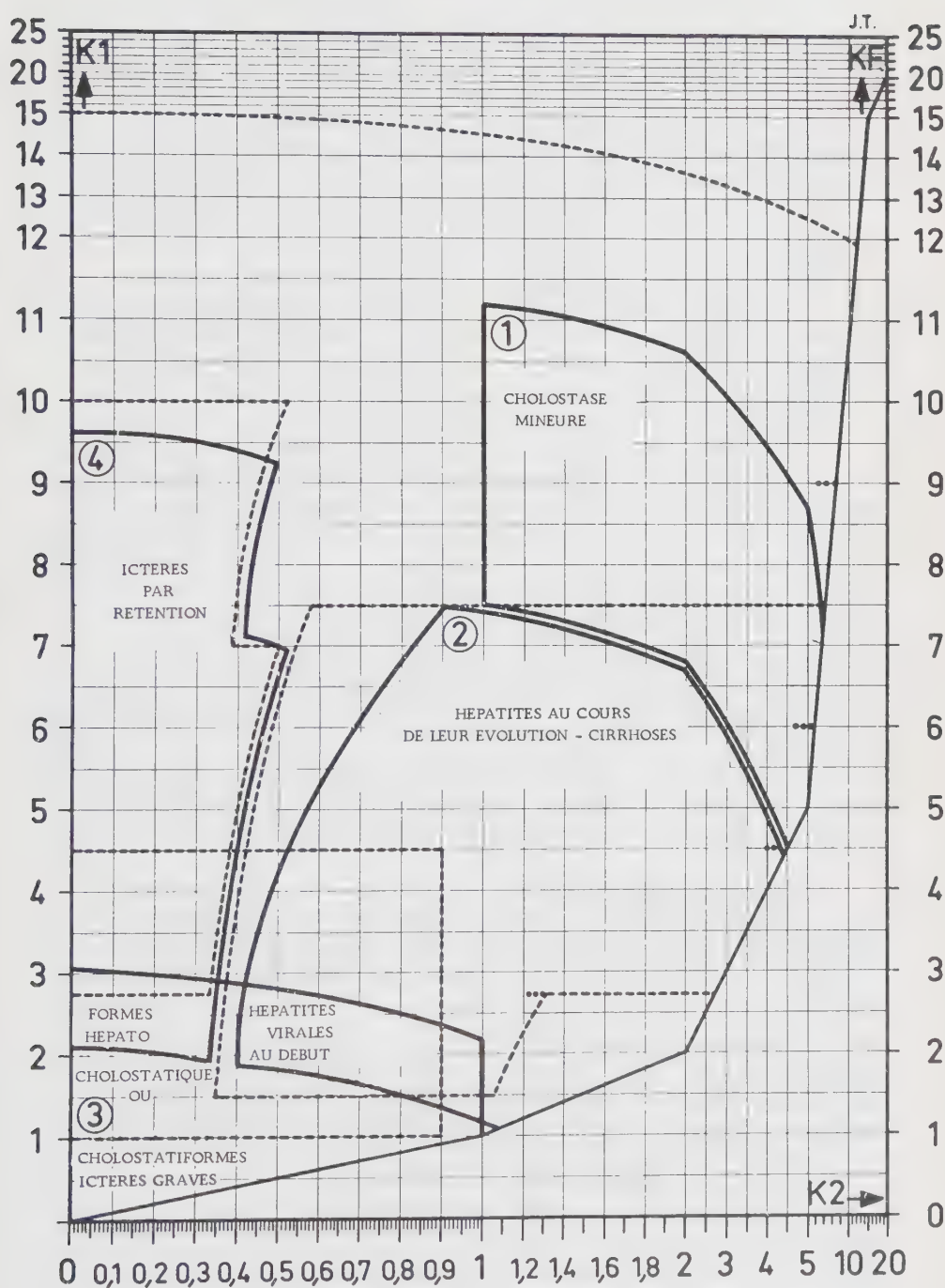
La première B S P, pratiquée à l'entrée dans le service en juin 1963, permettait de situer un point corrélatif dans la zone des hépatites en cours d'évolution.

A l'examen suivant (juillet 1963) on notait une incursion dans la zone des ictères rétentionnels, parallèle à l'arrêt du CORTANCYL qui devait faire pratiquer une mesure du temps d'apparition de la B S P dans la bile, qui s'est révélée normale.

En août 1963, alors que la transaminasémie était redevenue subnormale, la B S P, était toujours perturbée et le point corrélatif se situait dans la zone des hépatites.

La dose de corticoïdes a été alors abaissée et on a observé

DIAGRAMME CORRELATIF K1 - K2 ; KF - K2



(septembre 1963) une nouvelle poussée de cytolyse cependant que la B S P demeurait perturbée.

Dans les mois suivants, on a observé une évolution "en dents de scie" du point corrélatif, la remontée de la corticothérapie à 30 mg par jour a eu pour effet de faire remonter la B S P dans la zone de cholostase mineure : et inversement son abaissement entraînant un retour dans la zone des hépatites ; mais jamais on n'a observé de normalisation complète de l'examen.

Ces résultats répétés, ont amené en mars 1965 alors que le taux de transaminases était redevenu normal, à continuer une dose minima de Corticoïdes devant la persistance d'une B S P encore pathologique.

En mai 1966, les corticoïdes ont été arrêtés.

Le bilan de juillet 1966 avec un K1 à 10,35 affirmait la normalisation de la B S P confirmée par l'instantané hépatique de mars 1968.

Dans l'ensemble, on a donc observé un "décrochage" tardif de la B S P, vers la partie supérieure du diagramme corrélatif, normalisation très postérieure à celle des transaminases. Il reste que tout au long de l'évolution en dents de scie, mentionnée ci-dessus, la persistance d'anomalies de la B S P, a incité à la poursuite du traitement, et permis d'adapter les doses employées.

La courbe que l'on peut tracer en rejoignant les sommets de cette évolution traduit une évolution vers la zone supéro-droite du diagramme, correspondant à la guérison.

Dans l'observation II :

C'est exactement l'évolution inverse qui s'est produite. Les examens pratiqués (7 au total), sont moins nombreux que dans l'observation précédente, on peut cependant en tirer quelques conclusions.

Après une évolution jusqu'en juin 1964, dans la zone des hépatites virales, à la limite de la zone de cholostase mineure, la Corticothérapie a été arrêtée, alors que la B S P n'était pas revenue à la normale, traduisant la persistance d'un processus évolutif, malgré un tableau clinique de guérison.

En août 1966, au moment où ce malade a été revu, la BSP, était en pleine zone de cirrhose, et lors du dernier examen (octobre 1966), le point corrélatif était situé dans la partie inférieure gauche du diagramme, dans la zone des ictères graves.

On peut penser qu'ici, l'interruption de la Corticothérapie a été prématurée ; la perturbation persistante de la B S P aurait pu inciter à la persévérance dans le traitement, sans qu'on puisse bien entendu en garantir le résultat.

3°- Parmi les autres examens biologiques, nous insistons sur l'hypergammaglobulinémie retrouvée à l'électrophorèse des protéines. Elle est constante dans l'hépatite chronique, dont elle constitue un signe biologique fondamental, bien que d'importance variable.

Elle constitue d'ailleurs un argument en faveur de l'origine immunologique de l'affection, et une justification de la corticothérapie

Rappelons enfin que cette hypergammaglobulinémie reste isolée sans fusion des fractions β et γ en dehors, bien entendu de l'évolution cirrhogène.

Chez notre première malade, cette hypergamma globulinémie était très nette, et retrouvée à plusieurs examens aux environs de 25%.

Dans la seconde observation, elle était de l'ordre de 20%.

Parallèlement à ces altérations de l'électrophorèse, s'observent dans l'hépatite chronique des perturbations de tous les tests de floculation, dont la positivité est pratiquement constante et très franche, au cours de l'hépatite chronique. Le plus sensible à cet égard semble être le teste de Kunkel au Sulfate de Zinc. Les autres tests couramment utilisés (Hanger, : Gros, Mac Lagan ou Thy-mol) sont également perturbés.

L'absence de spécificité hépatique ou la trop grande sensibilité de certains de ces tests doit rendre prudent dans leur interprétation, pronostique notamment.

Une positivité nette du Red Colloïdal Test de Ducci, serait plus spécifique de l'Hépatite virale.

Nous n'avons pas observé chez nos deux malades de corrélation très nette, entre l'évolution des doses de corticoïdes et celle des tests de floculation qui sont finalement revenus à une valeur subnormale dans le premier cas, mais demeureraient perturbés, et même au moment de la guérison clinique (RCT à 5+) dans le second cas.

Ceci n'exclut pas, bien entendu, la valeur de ce syndrome d'hépatite mésentymateuse pour le diagnostic biologique de l'hépatite chronique.

° ° °

CONCLUSIONS

Nous avons étudié dans ce travail, deux cas d'hépatite chronique virale, suivis l'un de 1963 à 1968,
l'autre de 1962 à 1966,
dans le service du Professeur Guy ALBOT.

L'un de ces malades est décédé après une évolution cirrhogène irréversible, alors que l'autre présente toutes les apparences de guérison actuellement.

- Cette guérison a été obtenue après une corticothérapie longtemps prolongée, à des doses "personnalisées" en fonction des résultats biologiques.

- Nous avons principalement tenu compte pour la surveillance de ces malades :

- d'une part, de l'évolution de la transaminasémie, qui nous a paru plus utile pour le dépistage des poussées de cytolyse,

- d'autre part, de l'étude de l'épreuve d'épuration de la B S P et de son diagramme corrélatif, plus utile dans l'intervalle de ces poussées.

- Cette épreuve nous est apparue plus sensible, reflétant mieux l'état fonctionnel du parenchyme hépatique, et l'évolutivité de la maladie.

Sa normalisation nous paraît indispensable pour affirmer la guérison.

Vu le Président de Thèse :

C. DEBRAY, Professeur

Vu le Doyen de la Faculté

G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ALBOT G. CHIRAY M. et BOSQUET.
L'ictère catarrhal prolongé.
Archives des maladies de l'appareil digestif.
Nov. 1934 XXIV 905.
- 2- ALBOT G. et LEBLANC J.
La prolongation des Hépatites virales ictérigènes.
Semaine des Hôpitaux. 1962 38 540-549.
- 3- ALBOT G. et VEYNE S.
Le red colloïdal. Test de Ducci, ou R C T, et la réaction à l'acide chloranilique de Closs, ou R A C. intérêt de leur utilisation couplée.
Semaine des Hôpitaux 1962 3266 - 3272;
- 4- BERNARD J. G., LAVERDANT CH. FELME A. BOMET D.
Les ictères épidémiques mortels étude clinique à propos de 45 observations.
Presse médicale 1964 72 1119-1123.
- 5- CACHIN M. PERGOLA F. Mme P. GUYET ROUSSET et GAVELLE M.
Difficultés et échecs de la corticothérapie au cours des hépatites virales.
Sté. Médicale des Hôpitaux de Paris. 1963 114 719-731.
- 6- CACHIN M. PERGOLA F. GUYET-ROUSSET P. BRUN CH.
L'hépatite chronique post-virale.
Semaine des Hôpitaux 1964 40 3008 - 3023.
- 7- CACHIN M.
Faut-il encore prescrire des corticoïdes dans les cas d'Hépatite virale ?
Revue du praticien. 1967 n° 31 bis 162-166.
- 8- CAROLI J.
Les hépatites virales prolongées.
Médecine interne 1967 II 305-316.
- 9- CHOLSON JA. et SEIGNALET;

Les séquelles de l'hépatite ictérique.
Revue des Corps de santé. 1966 7, 28

- 10- DEBRAY CH. PAOLAGGI J. A. PAOLAGGI J. B.
L'hépatite lupoidé existe.
Semaine des hôpitaux. 1965 41 1077.
- 11- DJALMA VASCONCELLOS, F. LIMA CASTRO, F. MARTINS REIS.
Formas evolutivas da hepatite por virus.
Rev. Espanola de las Enfermedades
Del Aparato Digestivo y de la Nutricion.. 1967 XXVI - 7
- 12- ETIENNE J. P. :
Les hépatites virales prolongées.
Revue du Prat. 1968 XVIII 2595 - 2611.
- 13- ETIENNE J. P. et JOURNEE F.
Traitement des hépatites virales de l'adulte.
Les feuillets du praticien. 1968 33, 599-609.
- 14- FODOR PARAŪ ET NICOARA :
Investigations sur le mécanisme immunologique de l'hépatite chronique.
Rev. internationale d'Hépatologie. 1965. 15. 1247-1255.
- 15- FODOR J. ET POPESCU.
Investigations cliniques et épidémiologiques sur le passage à la chronicité de l'hépatite épidémique aiguë.
Revue internationale d'hépatologie. 1964. 14. 567.
- 16- GALAMBOS.
Chronic persisting hepatitis.
Ann. f. of. Dig. Diseases. 1964. 9. 817-831.
- 17- GAVRILA
La corticothérapie peut-elle être considérée comme facteur de chronicité dans l'hépatite épidémique ?
Journal de Médecine de Lyon 1968 - 1099.
- 18- GHERMAN ET PAPILIAN.
Quelques aspects de splénopathie dans les hépatites chroniques.
Revue internationale d'Hépatologie. 1965. 15.
- 19- HOFSTETTER J. R.
L'hépatite persistante .

Helvetica Médica Acta, 1963. 30. 545-551.

20- IANTCHEV et JORDANOV

Evolution de l'hépatite infectieuse en fonction de l'âge et du sexe .

Revue internationale d'Hépatologie, 1963 13. 339-367.

21- KERN F. VINNIK I. E. STRUTHERS J. et HILL R. B. :

Treatment of Chronic hépatitis with stéroïds.

American journal of Medecine.

1963. 35. 310.

22- MISTILIS S. P. ET SCHIFF L.

Steroid Therapy in chronic hépatitis.

Arch. int. Med. 1964 113. 54.

23- MINCOU.

L'hépatite chronique.

Revue internationale d'Hépatologie. 1962. 12. 513.558.

24- NEFZGER M. D. ET CHALMERS T. C.

The treatment of acute infectious hépatitis. Ten years

Follow up study of the effects of diet and rest.

Am. J of Med. 1963, 35. 299-309.

25- NEZELOF C.

Les hépatites virales. Anatomie pathologique.

Revue du Praticien, 1968 XVIII 2559-2565.

26- POFPER H.

What is chronic hépatitis ?

Gastro-Enterology 1960- 50. 444-448.

27- REYNAUD R. REVIL H. HUBERT M. PICCA M. DUFOUR P.
MASSAT R. ET TONNERRE R.

Etude comparative de l'évolution des hépatites ictérigènes avec ou sans Corticothérapie.

Presse médicale 1964 - 72 - 2759.

28- REYNAUD R. ET COLL.

Effets de la corticothérapie sur l'évolution immédiate et ultérieure de l'hépatite virale ictérigène, chez l'africain.

Bulletin de la Sté. de Pathologie exotique, janv. fev. 1964.

29- SEIFFERTE E. DITTRICH H. HOLBEL J.

Zur Prognose der virus hepatitis.

Gastro-entérologia 107- 5. 294-304.

30- TOULET J. ET ALBOT G.

L'épreuve de l'épuration sanguine de la B S P. Problèmes

d'interprétation et modalités complémentaires d'expression
des résultats.

Archives Françaises des maladies de l'appareil digestif,
1966 - 53 - 999.

31- VARAY A. ET BERTHELOT J.

Les hépatites virales.

Masson 1 Vol. 1969.

° ° °





